



**Food and Agriculture  
Organization  
of the United Nations**

**World Health  
Organization**



**JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES  
Sixty-first meeting  
Rome, 10-19 June 2003**

**SUMMARY AND CONCLUSIONS (抜粋)**

A meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) was held in Rome, Italy, from 10 to 19 June 2003. The purpose of the meeting was to evaluate certain food additives and contaminants.

Mrs Inge Meyland, Senior Scientific Adviser, Institute of Food Research and Nutrition, Danish Veterinary and Food Administration, Søborg, Denmark, served as Chairman and Professor Ron Walker, Emeritus Professor of Food Science, School of Biomedical and Life Sciences, University of Surrey, Guildford, England served as Vice-Chairman.

Dr Manfred Luetzow, Food Quality and Standards Service, Food and Nutrition Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations, and Dr Sam Page, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, served as joint secretaries.

The present meeting was the sixty-first in a series of similar meetings. The tasks before the Committee were (a) to elaborate further principles for evaluating the safety of food additives and contaminants; (b) to evaluate certain food additives and flavouring agents; (c) to review and prepare specifications for selected food additives and flavouring agents; (d) to evaluate a water-treatment agent; (e) to evaluate a nutritional source for iron; and (f) to evaluate certain contaminants.

The report of the meeting will appear in the WHO Technical Report Series. Its presentation will be similar to that of previous reports, namely, general considerations, comments on specific substances, and recommendations for future work. An annex will include detailed tables (similar to the tables in this report) summarizing the main conclusions of the Committee in terms of acceptable daily intakes (ADIs) and other toxicological recommendations. Information on specifications for the identity and purity of certain food additives examined by the Committee will also be included.

The participants in the meeting are listed in Annex 1. Further information required or desired is listed in Annex 2. Items of a general nature that contain information that the Committee would like to disseminate quickly are included in Annex 3 and 4.

Toxicological monographs or monograph addenda on most of the substances that were considered will be published in WHO Food Additives Series No. 52.

New and revised specifications for the identity and purity of the compounds will be published in FAO Food and Nutrition Paper Series 52, Addendum 11.

More information on the work of the Joint FAO/WHO Expert  
Committee on Food Additives (JECFA) is available at:

[www.fao.org/es/esn/jecfa/index\\_en.stm](http://www.fao.org/es/esn/jecfa/index_en.stm)

[www.who.int/pcs/jecfa/jecfa.htm](http://www.who.int/pcs/jecfa/jecfa.htm)

**Toxicological recommendations and information on specifications****8. Contaminants**

<b>Contaminant</b>	<b>Tolerable intake and other toxicological recommendations</b>
Cadmium	Provisional tolerable weekly intake (PTWI) of 7 µg/kg bw (maintained)
Methyl mercury	Provisional tolerable weekly intake (PTWI) of 1.6 µg/kg bw

## Annex 1

### Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Rome, 10-19 June 2003

#### Members

- Dr Christopher E. Fisher, Hatfield, Herts, UK
- Dr David G. Hattan, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA
- Dr Yoko Kawamura, National Institute of Health Sciences, Tokyo
- Dr Paul M. Kuznesof, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA
- Dr Inge Meyland, The Danish Veterinary and Food Administration, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Søborg, Denmark (*Chairman*)
- Dr Gérard Pascal, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Paris, France
- Dr Madduri Veerabhadra Rao, Central Laboratories Unit, U.A.E. University, Al Ain, United Arab Emirates
- Dr Josef Schlatter, Food Toxicology Section, Swiss Federal Office of Public Health, Zürich, Switzerland
- Dr Gerrit J.A. Speijers, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven, The Netherlands
- Ms Elizabeth Vavasour, Food Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- Dr Philippe Verger, National Institute for Agricultural Research, SAFE Consortium on food safety, Brussels, Belgium
- Prof Ronald Walker, School of Biomedical and Life Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey, United Kingdom (*Vice-Chairman*)
- Dr Harriet Wallin, National Food Agency, Helsinki, Finland
- Dr Donald Brian Whitehouse, Bowdon, Cheshire, UK

#### Secretariat

- Dr Peter J. Abbott, Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), Canberra, Australia (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr David C. Bellinger, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston, MA, USA (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Diane Benford, Food Standards Agency, London, United Kingdom (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Simon Brooke-Taylor, Woonona, NSW, Australia (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Richard C. Cantrill, AOCS, Champaign IL, USA (*FAO Consultant*)
- Dr Michael DiNovi, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA (*WHO Temporary Adviser*)
- Ms S. Kathleen Egan Center for Food Safety & Applied Nutrition, Food and Drug Administration (FDA), College Park, MD, USA (*WHO Temporary Adviser*)
- Mr Teru Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (*WHO Staff Member*)
- Mr John Fawell, Bucks, United Kingdom (*WHO Temporary Adviser*)
- Mr Mark Feeley, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Canada, Ottawa, ON, Canada (*WHO Temporary Adviser*)
- Prof Fujio Kayama, Division of Environmental Immunology & Toxicology, Department of Health Science, Jichi Medical School, Tochigi, Japan (*WHO Temporary Adviser*)

- Prof Robert Kroes, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Soest, The Netherlands (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Charles A. Lawrie, Novel Foods Division, UK Food Standards Agency, London (*FAO Consultant*)
- Dr Catherine Leclercq, National Research Institute for Food and Nutrition (INRAN), Rome, Italy (*FAO Consultant*)
- Dr Enedina Lucas Vinuela, National Public Health Institute, Santiago, Chile (*FAO Consultant*)
- Dr Manfred Luetzow, Food and Nutrition Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome, Italy (*FAO Joint Secretary*)
- Dr Antonia Mattia, Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration, College Park, MD, USA (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Heidi Mattock, St Jean d'Ardières, France (*Editor*)
- Dr Gerald Moy, Food Safety Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland (*WHO Staff Member*)
- Dr Ian C. Munro, CanTox Health Sciences International, Mississauga, Ontario, Canada (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Akiyoshi Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Zofia Olempska-Beer, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, College Park, MD, U.S.A. (*FAO Consultant*)
- Dr Sam Page, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (*Acting WHO Joint Secretary*)
- Mrs Ir Marja E.J. Pronk, Center for Substances and Integrated Risk Assessment, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands (*WHO Temporary Adviser*)
- Prof Andrew G. Renwick, Clinical Pharmacology Group, University of Southampton, Southampton, United Kingdom (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Silvia Liliana Resnik, Comision de Investigaciones Cientificas, La Plata, Pcia de Buenos Aires, Argentina (*FAO Consultant*)
- Dr Sushil Kumar Saxena, SGS India Pvt. Ltd., Gurgaon (Haryana), India (*FAO Consultant*)
- Mrs Nathalie Scheidegger, Ministry of Agriculture, Nature Management and Food Quality, The Hague, Netherlands (*WHO Temporary Adviser*)
- Prof I. Glenn Sipes, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Arizona, Tucson, AZ, USA (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr James Smith, Prince Edward Island Food Technology Centre, Charlottetown, PE, Canada (*FAO Consultant*)
- Dr Ivan Stankovic, Institute of Bromatology, Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia and Montenegro (*FAO Consultant*)
- Dr Chiharu Tohyama, Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies, Tsukuba, Japan (*WHO Temporary Adviser*)
- Dr Angelika Tritscher, Department Quality and Safety Assurance, Nestlé S.A., Lausanne, Switzerland, (*WHO Temporary Adviser*)\*
- Professor Gary Williams, Environmental Pathology and Toxicology, New York Medical College, Valhalla, NY, USA (*WHO Temporary Adviser*)

---

\* Appointed WHO Joint Secretary

## Annex 4

*The Committee reviewed new data for cadmium and methyl mercury and took note of additional submissions related to these contaminants. This section of the report will be edited extensively before its formal publication. This draft is being made available so that the information is disseminated quickly, particularly for use by the Codex Committee on Food Additives and Contaminants and for consideration by interested third parties.*

*Cadmium*

(略)

*Methylmercury*

Methylmercury was previously evaluated at the sixteenth, twenty-second, thirty-third and fifty-third meetings of JECFA (Annex 1, reference 144). At the latter meeting, the Committee reaffirmed the previously established Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) for methylmercury of 200 µg (3.3 µg per kg of body weight) for the general population, but noted that the fetus and infants may be at a greater risk of toxic effects. The Committee concluded that data from studies undertaken in the Seychelles and Faroe Islands, which were evaluated at the fifty-third meeting, did not provide consistent evidence concerning the neurodevelopmental effects on children of mothers whose methylmercury intakes resulted in hair-mercury burdens of 20 mg/kg and below. Adverse effects on neurodevelopment were reported in the Faroes Island studies, but not in the Seychelles Islands study. However, different neurobehavioural assessment methods had been used for the different cohorts. The Committee recommended that methylmercury be re-evaluated in a subsequent meeting in order to consider the analysis of the eight-year neurodevelopmental evaluations of the Seychelles cohort and other relevant data that might become available. The Committee noted that fish make an important nutritional contribution to the diet, especially in certain regional and ethnic diets, and recommended that when considering setting limits for methylmercury concentration in fish or on fish consumption, nutritional benefits should be weighed against the possibility of adverse effects. Studies published since the fifty-third meeting were considered at the present meeting.

*Observations in animals*

In its previous assessment, the Committee reviewed an extensive collection of experimental data which indicated that the developing nervous system, particularly in non-human primates, is a sensitive target for methylmercury.

In all experimental animal species evaluated, methylmercury is readily absorbed (up to 95%) following oral exposure. Methylmercury effectively crosses both the blood-brain barrier and the placenta, resulting in higher levels of mercury in the fetal than the maternal brain. The major route of methylmercury elimination is in the bile and faeces, with neonatal animals having a lower excretory capacity than adults. Experimental evidence indicates a possible protective effect of selenium against some aspects of methylmercury toxicity, but results are conflicting.

Ataxia, paralysis, loss of coordination, and hind limb crossing are common neurological signs of methylmercury exposure in rodents. Changes in behaviour, decreased activity, and deficiencies in learning and memory are also observed. In rodents, methylmercury neurotoxicity usually becomes evident at doses that also affect other organ systems. Neurotoxic effects observed in non-human primates are consistent with the symptoms of Minamata disease, the syndrome observed in humans poisoned with methylmercury via the consumption of contaminated seafood. The nature and severity of symptoms are dependent on dose and duration of exposure, as well as developmental stage. From a mechanistic perspective, methylmercury exposure *in vitro* disrupts intracellular calcium homeostasis, induces reactive oxygen species and oxidative DNA damage, and inhibits axonal morphogenesis and cell cycle progression in neuroepithelial cells.

In rodents, treatment of pregnant females with methylmercury induces abortions, increases fetal resorption and malformations, and reduces offspring viability. Methylmercury also affects the rodent immune system, inducing reduced mast cell function and, at high oral doses, decreased spleen and thymus cell viability.

#### *Observations in humans*

At its fifty-third meeting, the JECFA noted that methylmercury can induce toxic effects in several organ systems (nervous system, kidney, liver, reproductive organs), and the present Committee confirmed that neurotoxicity is considered the most sensitive endpoint. In humans, indices of neurotoxicity include neuronal loss, ataxia, visual disturbances, impaired hearing, paralysis and death. Both the central and peripheral nervous systems exhibit signs of methylmercury-induced damage.

Information about the neurotoxicity of chronic fetal exposure to low doses of methylmercury has come primarily from epidemiological studies of populations in which fish consumption is relatively high. The results of neurodevelopmental assessments of the Seychelles Child Development Study cohort at 8 years of age are consistent with results obtained at younger ages, and provide no evidence for inverse associations between maternal methylmercury exposure and neurodevelopment in children. Many of the neuropsychological test instruments included in the battery were the same as those used in the Faroe Islands cohort study and which had been observed to be associated, in 7-year-old children, with biomarkers of prenatal methylmercury exposure. In addition, further analyses of data from the assessments of the Seychellois children that were conducted at 5.5 years of age have been published, which include the application of alternative statistical approaches, the adjustment for additional potential confounding factors, and more detailed evaluation of specific test scores. The results of these analyses did not alter the conclusion that in this population of frequent fish-consumers, no adverse effects of prenatal methylmercury exposure have been detected.

No new data from the main Faroe Islands study were available. Additional analyses of the assessments conducted at seven years of age were carried out to explore the issue of age- and test-dependent variation on susceptibility to methylmercury. Analyses were also conducted to evaluate the extent to which the methylmercury-associated neuropsychological deficits in this cohort are attributable to episodes of higher methylmercury exposure during pregnancy (associated with whale-meat meals), residual confounding due to concomitant exposure to PCBs, and methylmercury-associated effects on children's visual function. The analyses did not support a role for any of these factors in accounting for the positive associations in this study.

In a second smaller cohort assembled in the Faroe Islands (182 infants), prenatal methylmercury exposure was found to be inversely related to newborn neurological status and to postnatal growth at 18 months of age. The association was still present after adjusting for exposure to 28 PCB congeners and 18 organochlorine pesticides or their metabolites.

A small number of new epidemiological studies of neurodevelopment were reported, although these were cross-sectional rather than prospective in design, involved much smaller sample sizes than either the Seychelles or Faroe Islands studies, and, in most cases, higher methylmercury exposures. A cross-sectional study of adult neurotoxicity reported significant mercury-associated neurobehavioural deficits in a sample in which the current hair-mercury level of all participants was below 15 mg/kg. Because of the cross-sectional design of this study and because an adult's hair-mercury level does not accurately reflect past levels during the critical exposure period for neurodevelopment, the Committee considered that these results could not form the basis of a dose-response assessment.

Additional epidemiological studies have addressed issues such as reproductive toxicity, immunotoxicity, cardiotoxicity, and general medical status. With regard to reproductive toxicity, a methylmercury-associated decrease in the ratio of male:female births in the area of Minamata City during the period of peak pollution was reported, but the ratio subsequently returned to control levels. In a case-control study, higher blood mercury levels were found among infertile than fertile couples. With respect to cardiotoxicity, in a cohort study, hair-mercury levels of 2 mg/kg or greater were associated with a doubling of the risk of suffering an acute myocardial infarction and, over a 4-year follow-up interval, with increased atherosclerotic disease. The results of two large case-control studies investigating

mercury exposure and coronary heart disease were in conflict with one another, however, one study reporting significantly higher toenail-mercury levels in cases than in controls whereas the other reported similar toenail-mercury levels in both groups. In the latter study, half the participants were dentists and had levels of toenail-mercury that were twice as high as those of non-dentists, suggesting that much of their exposure was to metallic mercury rather than to methylmercury. In another study, high fish consumption, the primary route of methylmercury exposure, was associated with an increased risk of stroke, but no biomarkers of mercury exposure were measured. The Committee determined that the available evidence on the potential cardiotoxicity of methylmercury is not conclusive, but noted that further studies are needed. With regard to general health status, the rates of liver disease, renal disease, and diabetes mellitus were not significantly increased as a function of proximity to Minamata Bay, although the frequencies of many neurological and neuromuscular symptoms were higher.

#### *Dose-response assessments*

The Committee concluded that neurotoxicity resulting from *in utero* exposure should be considered to be the most sensitive health outcome for methylmercury toxicity. A number of dose-response assessments have been conducted using the data from the three major epidemiological studies of fetal neurotoxicity, conducted in the Faroes Islands, Seychelles Islands, and New Zealand. These assessments were based on evaluations made of children at 7 years of age in the Faroes Islands study, 5.5 years of age in the Seychelles Islands study, and 6 years of age in the New Zealand study. A comprehensive dose-response assessment using the data from the evaluations of the children in the Seychelles Islands study at 8 years of age has not yet been reported, but the study results were similar to those obtained at 5.5 years of age. Mercury in maternal hair and/or cord blood served as the primary biomarkers of *in utero* exposure to methylmercury in the Faroe Islands and Seychelles Islands studies. Based on a consideration of numerous publications, the Committee confirmed the validity of these biomarkers for both short-term (blood) and longer-term (hair) intake of methylmercury.

The maternal hair-mercury concentration corresponding to a no observed effect level (NOEL) for neurobehavioural effects was identified for the Seychelles Islands study, and a mathematical analysis of the concentration-response relationship was used to determine a benchmark dose lower confidence limit (BMDL) for the Faroes Islands and New Zealand studies. The Committee noted that one child (of the 237) in the New Zealand study sample had a large impact on the BMDLs. The maternal hair-mercury level for this child was 86 mg/kg, more than four times the next highest maternal-hair mercury level in the study sample. Including this observation produced BMDLs of 17 to 24 mg/kg, while omitting it produced BMDLs of 7.4 to 10 mg/kg. Because of uncertainty about which set of BMDLs is most valid, the Committee decided to base the evaluation only on the Faroe Islands and Seychelles Islands studies. The Committee noted, however, that including the New Zealand study did not materially alter the conclusions of the evaluation.

**Table:** Estimates of maternal hair concentrations associated with the NOEL/BMDL for neurotoxicity associated with *in utero* exposure

Study	N	NOEL/ BMDL
Faroes	917	12 mg/kg maternal hair <sup>1</sup>
Seychelles	711	15.3 mg/kg maternal hair <sup>2</sup>
Composite		14 mg/kg maternal hair

<sup>1</sup> Budtz-Jorgensen et al., 1999, 2000, 2001; U.S. National Research Council, 2000; Rice et al., 2003

<sup>2</sup> U.S. ATSDR, 1999

The Committee used the average from the two studies, 14 mg/kg maternal hair-mercury, as an estimate of the level in maternal hair reflecting exposures that would be without appreciable adverse effects in the offspring in these two study populations.

Calculation of the steady-state ingestion ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw/day) of methylmercury from a maternal hair-mercury concentration requires two steps to be taken into account; conversion of the concentration in maternal hair to that in maternal blood, and conversion of the maternal blood concentration into maternal intake.

The ratio of the concentration of methylmercury in hair to that in blood has been determined in a number of studies, using samples from different study groups and with a variety of analytical methods. The mean hair: blood ratios reported in different studies were mostly in the range 140-370. The Committee used a value of 250 to represent the overall average ratio. The concentration of methylmercury in maternal blood that would be without appreciable adverse effects in the offspring was calculated to be 0.056 mg/L, determined by dividing a maternal hair concentration of 14 mg/kg by the hair: blood ratio of 250.

In humans, the steady state mercury concentration in blood can be related to the average daily intake using a one-compartment model that incorporates refinements (U.S. NRC, 2000) to the original WHO (1990) formula as follows:

$$d = \frac{C \times b \times V}{A \times f \times bw}$$

where

- C = mercury concentration in blood ( $\mu\text{g/L}$ )
- b = elimination rate constant ( $0.014 \text{ days}^{-1}$ )
- V = blood volume (9% of bw – pregnant female)
- A = fraction of the dose absorbed (0.95)
- f = the absorbed fraction distributed to the blood (0.05)
- bw = body weight (65 kg for pregnant female)
- d = dose ( $\mu\text{g/kg bw/day}$ )

The Committee used values appropriate to conversion during pregnancy, because this is considered to be the vulnerable life stage. Despite an elimination half-life for methylmercury of approximately two months, the maternal body burden at term would be determined largely by intakes in the second and third trimesters of pregnancy.

Using this equation, the Committee determined that a steady-state daily ingestion of methylmercury of  $1.5 \mu\text{g/kg bw/day}$  would result in the concentration in maternal blood estimated to be without appreciable adverse effects in the offspring in these two study populations.

#### *Dietary intake*

The fifty-third meeting of the JECFA in 1999 re-evaluated the safety of methylmercury-contaminated foods, and fish in particular. The re-evaluation included consideration of information on potential intake submitted by numerous national bodies. For most populations, fish is the only significant source of methylmercury in food. Generally, concentrations are below  $0.4 \text{ mg/kg}$ , but fish at the highest trophic levels may contain methylmercury above  $5 \text{ mg/kg}$ . Older and larger predatory fish species and certain marine mammals contain the highest levels of methylmercury.

At the current meeting, the committee updated its evaluations of national intakes and the use of biomarkers of exposure for methylmercury, including intake information submitted by Australia, France, Japan, New Zealand, and Slovakia. The Committee also evaluated information published in the literature between 1997 and 2003 concerning levels of mercury and methylmercury in various fish species as well as analyses of methylmercury intake in populations consuming large amounts of fish ( $>100\text{g/p/d}$ ). The committee noted that overall methylmercury levels in fish species were similar to those analysed at the fifty-third meeting and therefore concluded that the analyses of exposure conducted at the fifty-third meeting remain current. These estimates range from  $0.3\text{--}1.5 \mu\text{g/kg bw/week}$  for the 5 regional GEMS/Food diets and from  $0.1$  to  $2.0 \mu\text{g/kg bw/week}$  for numerous nationally-reported diets.

#### *Evaluation*

The Committee evaluated new information that became available since methylmercury was considered at the fifty-third JECFA meeting. This information included results of studies performed in laboratory animals and humans, and epidemiological studies investigating possible effects of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment. Neurodevelopment was considered to be the most sensitive health outcome, and *in utero* exposure the most sensitive period of exposure.

The calculations referred to in the dose response assessment used average values for each parameter, and did not allow for inter-individual variability in either the hair: blood ratio or in the elimination rate constant in the above equation. Potential human variability was taken into account by the application of adjustment or uncertainty factors. In choosing the factors to apply to this intake estimate, the Committee considered the following:

1. Neurodevelopment is a sensitive health outcome, and *in utero* exposure is the critical period for methylmercury neurodevelopmental toxicity. Furthermore, the two study samples represent diverse populations. Therefore, no uncertainty factor is needed to account for variation in vulnerability among subgroups.
2. The available data on the hair: blood ratio show both inter-study and inter-subject variability. No population-specific data on hair: blood ratios are available for the Faroe Islands or Seychelles Islands populations. The majority of published study means are within a range of 140 to 370. Few data were available to the Committee on the range of individual hair: blood ratios. The ratios reported for human individuals in a limited number of studies were in the range 137–585. These individual ratios would include any analytical errors. The ratio from the overall average of 250 to the highest study mean was 1.5 ( $370/250$ ), while the ratio to the highest individual value was 2.3 ( $585/250$ ). The Committee concluded that the available data on the distribution of individual ratios were not adequate for derivation of a chemical-specific adjustment factor, and decided to apply a factor of 2 to the overall



average of 250 to allow for the likely inter-individual variability, which is indicated by the differences in study means and by the limited available individual data.

3. Inter-individual pharmacokinetic variability should be taken into account when converting the steady-state concentration of mercury in maternal blood to an estimate of daily intake. As limited pharmacokinetic data specific to the study populations used in this assessment were available, the Committee recommended the use of a combined uncertainty factor of 3.2 (100.5) (WHO, 1999) to account for the total human inter-individual variability for dose reconstruction (converting maternal blood concentration to a steady-state dietary intake).

A steady-state intake of 1.5 µg methylmercury/kg bw/day was estimated to represent the exposure that would be expected to be without appreciable adverse effects in children. A total factor of 6.4 (2 x 3.2) was applied to this figure to derive a PTWI of 1.6 µg/kg bw. This PTWI is considered sufficient to protect the developing fetus, the most sensitive subgroup of the population.

Pending reduction in uncertainty associated with various aspects of the derivation of the steady-state intake from maternal hair, the Committee concluded that the uncertainty factor could be refined and possibly reduced. The Committee also reaffirmed its position that fish are an important part of a balanced nutritious diet and that this has to be appropriately considered in public health decisions when setting limits for methylmercury concentrations in fish. The Committee considered whether a PTMI rather than a PTWI for methylmercury should be developed but deferred this decision pending the outcome of the Joint FAO/WHO Project to Update the Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food.

## 第 6 1 回 JECFA 会議

ローマ、2003年6月10日 - 19日

### Annex 4. メチル水銀

メチル水銀については、過去の第 1 6 回、第 2 2 回、第 3 3 回及び第 5 3 回会議において評価された (Annex 1, reference 144)。最後の会議 (第 5 3 回) において JECFA は、以前に設定された一般の母集団における暫定耐容週間摂取量 (PTWI)「 $200 \mu\text{g}$ 」( $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重) を再確認したものの、胎児及び乳児は毒性影響の危険性がより高い可能性があるとして述べた。JECFA は、これは第 5 3 回 JECFA で評価されたものであるが、セイシェル諸島 (Seychelles Islands) 及びフェロー諸島 (Faroe Islands) で得られた試験データからは、毛髪濃度  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  以下に相当するメチル水銀を摂取した母親の子供の場合、神経発達に係わる影響を示す一貫した根拠は得られないと結論した。神経発達に対する毒性影響は、フェロー諸島の試験では報告されているが、セイシェル諸島の試験では報告されなかった。この試験では、異なる集団 (コホート) に対し異なる神経行動評価法が使用された。JECFA は、「メチル水銀に関しては、セイシェル諸島 のコホートにおける 8 年間に亘る神経発達評価の解析およびその他の関連データを検討するため、次の会議で評価すべきである」と勧告した。JECFA は、「魚は人の食事に対し、特に特定の地域や民族の食事に対し、栄養学的に多大な貢献をしている」と述べ、「魚中のメチル水銀濃度または魚の消費に関して限界を設定する場合は、毒性影響可能性に対して魚の栄養学的効果を加味すべきである」と勧告した。第 6 1 回会議では、第 5 3 回会議以降に公表された試験に関し検討された。

### 動物における所見

過去の評価において、JECFA は、特に人以外の霊長類の発達中の神経系は、メチル水銀にとって感度の高い対象であることを示唆する膨大な試験データを見直した。

メチル水銀は、評価に使用された全ての試験動物種において、経口投与後容易に吸収された (最大 95%)。メチル水銀は、血液脳関門及び胎盤の両方を通過し、胎児脳中の濃度は母親のものより高くなる。

レベルは母親より高濃度に至る。メチル水銀の主要な排泄経路は、胆汁と糞であるが、同時に新生児の排泄量は成人に比して低いものである。メチル水銀毒性の一部についてセレニウムが保護効果を有する可能性を示す実験結果があるが、結果は必ずしも一致したものではない。齧歯類のメチル水銀暴露における一般的神経学的兆候は、運動失調、麻痺、運動機能の低下、後肢交差である。また、行動変化、不活発、学習・記憶障害も観察され

る。齧歯類においては、メチル水銀の神経毒性は、通常その他の器官にも影響を及ぼす程度の用量において顕在化する。人以外の霊長類にみられる神経毒性影響は、水俣病（---汚染された水産食品の消費を介して見られた人におけるメチル水銀中毒の一連の症候群---）の症状と一致している。症状の性格と程度は、暴露時における発達段階及び暴露用量・期間によって異なる。機序の観点からは、メチル水銀の試験管内(*in vitro*)暴露は、細胞内のカルシウム恒常性を攪乱し、反応酸素種及び酸化了的 DNA 損傷を誘発し、神経上皮細胞における軸索形態形成および細胞周期進行を阻害する。

齧歯類では、妊娠中の雌にメチル水銀を投与した場合、流産の誘発、胎児における吸収・奇形の増加、出生子生存率低下が見られる。また、齧歯類の免疫系に影響を与え、肥満細胞機能の低下、高用量における脾臓及び胸腺細胞生存率減少を誘発する。

## 人における所見

第53回会議において、JECFA はメチル水銀はいくつかの器官（神経系、腎臓、肝臓、生殖器官）において毒性影響を誘発する可能性があるとして述べ、第61回会議では、神経毒性は最も感度の高いエンドポイントであると見なされることを確認した。人における神経毒性の兆候（指標）には、ニューロンの損失、運動失調、視覚障害、難聴、麻痺、死亡が含まれる。中枢及び末梢神経系の両方にメチル水銀誘発障害が認められる。

胎児の低用量慢性暴露による神経毒性に関する情報は、主に魚の摂取量が比較的多い集団における疫学調査に基づいている。「8歳児におけるセイシエルの小児発達試験」の神経発達評価結果は、8歳以下の子供から得られた結果と一致しており、母親のメチル水銀暴露量と子供の神経発達との間に逆相関の根拠は見られない。一連の試験に含まれる神経生理学的試験法の多くは、フェロー諸島のコホートで用いたものと同じであり、出生前にメチル水銀を暴露した場合の7歳児における生物指標との関連が見られた。更に、5.5歳児を対象としたセイシエルの子供における評価から得られたデータの解析が公表されたが、それによると、統計学的代替手法の適用、潜在的交絡追加因子の調整、特定の試験成績のより詳細な評価などが含まれる。これらの解析結果によって、「頻繁に魚を摂食する集団において、出生前のメチル水銀暴露に基づく毒性影響は認められなかった」とする結論が変更されることはなかった。

フェロー諸島における主要な試験からの新たなデータは得られていない。7歳児における評価に関し追加解析が実施され、メチル水銀に対する感受性における年齢 - 試験系相関変動についての問題を検討した。また、別の解析では、同集団におけるメチル水銀に起因する神経心理学的欠損が、「妊娠中のメチル水銀の高用量暴露（鯨肉に関連する）」、「P C

Bの同時暴露による残留交絡、「子供の視覚機能に対するメチル水銀に関わる影響」に起因する程度を評価した。これらの解析では、フェロー諸島の試験における正の関連を説明する上で、これらの要因の何れについても何らかの関連を証明するものではなかった。

フェロー諸島において設定した別のより小さい集団(182人の乳児)では、出生前のメチル水銀の暴露は、新生児の神経学的状態及び18ヶ月時点での生後の発育に反比例的に関連することが明らかとなった。この関連については、28種類のPCBの同族物質および18種類の有機塩素系農薬またはその代謝物の暴露に関する調整後も存在した。

神経発達に関わるいくつかの新たな疫学試験が報告されが、これらは試験計画において予測的というよりはむしろ横断的なものであり、セイシェル諸島及びフェロー諸島の何れよりも集団の規模が少なく、多くの場合より高用量のメチル水銀暴露によるものであった。成人の神経毒性に関する横断的試験では、試験時点での全対象者の毛髪の水銀濃度が15 mg/kg以下であるグループにおいて、有意の水銀に係る神経行動欠損が報告された。当試験が横断的計画によるため、また成人の毛髪水銀濃度が神経発達において重要な暴露期間における過去の濃度を正確に反映していないため、JECFAはこれらの結果は用量-反応評価の根拠を形成することが出来ないと見なした。

追加疫学試験では、生殖毒性、免疫毒性、心臓毒性および一般的な医学的状況等の問題を扱った。生殖毒性については、水俣市の該当地域において汚染の最高時期の男女の出生比率がメチル水銀に関わり低下したことが報告されたが、その後対照レベルにまで回復した。ケースコントロール試験では、不妊夫婦において正常な夫婦より高い血中水銀濃度が検出された。心臓毒性に関しては、あるコホート試験で、毛髪水銀濃度が2 mg/kg以上である場合は、急性心筋梗塞を煩う危険性が2倍になることと関連し、4年間の追跡調査ではアテローム硬化性疾患の増加が見られた。水銀暴露及び冠状動脈性心臓病に関する2つの大規模なケースコントロール試験の結果は、お互いに矛盾するものとなり、1つの試験では対照群に対し足の爪の水銀濃度が有意に高いことが報告され、またもう一方の試験では対照群に対し水銀濃度に差が見られないと報告している。後者の試験では被試験者の半数は歯科医であり、彼らはその他の被験者に比べ足の爪の水銀濃度が2倍高かったが、彼らの暴露の大半はメチル水銀ではなく金属水銀であることが示唆された。別の試験では、魚の大量摂取は、則ちこれがメチル水銀の主要な暴露経路であるが、脳梗塞の危険性の増加との関連が見られたが、水銀暴露の生物指標は測定されなかった。JECFAは、メチル水銀の潜在的な心臓毒性に関する入手された根拠は現時点では確定的なものではないと判断したが、更なる試験の必要性を指摘した。一般的健康状態に関しては、水俣湾に近似する関連に応じて、肝臓疾患、腎臓疾患、糖尿病の比率は有意に高くはなかったが、神経的症状および神経筋肉症状の頻度は高かった。

## 用量 反応評価

JECFA は、子宮内暴露に起因する神経毒性はメチル水銀毒性に関する最も感度の高い健康上の指標であると見なされるべきであると結論付けた。多くの用量 - 反応評価が実施され、これには胎児の神経毒性に関するフェロー諸島、セイシェル諸島、ニュージーランドにおける3つの主要な疫学試験のデータが使用された。これらの評価は、セイシェル諸島における7歳児、フェロー諸島における5.5歳児ニュージーランドの6歳児に関する評価に基づいた。セイシェル諸島での8歳児における評価データを使用する包括的な用量 - 反応評価は未だ報告されていないが、試験結果は5.5歳児で得られたものと類似していた。フェロー諸島及びセイシェル諸島における試験では、母親の毛髪/臍帯血中の水銀が、メチル水銀の子宮内暴露の主要な生物指標として使用された。多くの公表資料の考察に基づき、JECFA はメチル水銀の短期（血液）及び長期（毛髪）の摂取に関するこれらの生物指標の妥当性を確認した。

神経行動影響の無作用量 (NOEL) に対応する母親の毛髪水銀濃度はセイシェル諸島の試験に関して確認された、また濃度 - 反応相関の数学的解析を使用してフェロー諸島及びニュージーランドにおけるベンチマーク用量最小信頼限界値 (benchmark dose lower confidence limit: BMDL) の決定をした。JECFA は、ニュージーランドの試験において237人の子供の内1人についてはBMDLに多大な影響を与えたことに言及した。この子の母親の毛髪濃度は86 mg/kg であり、この値は同一試験中の2番目に高い値の4倍以上であった。この値を含めた場合は、BMDLは17~24 mg/kg となり、除外した場合は7.4~10 mg/kg となった。BMDLの設定が最も妥当となる不確実性を理由に (BMDL設定が最も妥当となるには不確実性が不適切であるため)、JECFA は評価をフェロー諸島およびセイシェル諸島の試験のみに基づくことを決定した。しかしながら、JECFA はニュージーランドにおける試験を含むことで評価の結論を実質的に変えるものではないと述べた。

### 子宮内暴露に起因する神経毒性に関する NOEL/BMDL に関連する母親の毛髪濃度の算定

試験	被験者数	NOEL/BMDL
フェロー島民	9 1 7	12 mg/kg 母親の毛髪 <sup>1</sup>
セイシェル島民	7 1 1	15.3 mg/kg 母親の毛髪 <sup>2</sup>
複合		14 mg/kg 母親の毛髪

註) 1 . Budtz-Jorgensen et al., 1999, 2000, 2001; U.S. National Research Council, 2000; Rice et al., 2003

2 . U.S. ATSDR, 1999

JECFA は、2つの試験の母集団中の子供に感知しうる有害影響を呈さない暴露量を反映した母親の毛髪濃度算定値として、2つの試験の平均値、14 mg/kg( 母親の毛髪水銀濃度 ) を使用した。

母親の毛髪水銀濃度からメチル水銀の定常状態における摂取量を算定するために次の2つのことが考慮された：母親の毛髪濃度から血中濃度への変換および母親の血中濃度から摂取量への変換。

メチル水銀の血中濃度に対する毛髪濃度の比率については過去多くの試験において、異なる試験グループのサンプルや様々な分析法を用いて算定されている。異なる試験において報告された毛髪血液比の平均値はほぼ 140 - 370 の範囲内にあった。JECFA は、全体的な比率の平均を代表する値 250 を使用した。子供に感知しうる有害影響を呈さない母親の血中メチル水銀濃度は、母親の毛髪濃度 14 mg/kg を毛髪血液比 250 で除し、0.056 mg/L と算定した。

人における定常状態の血中水銀濃度は、以下の計算式( WHO 計算式に改良を加えた変換モデル) 基づく一日平均摂取量に関する。

$$d = \frac{C \times b \times V}{A \times f \times bw}$$

C: 血中水銀濃度 (  $\mu\text{g/L}$  )

b: 排泄率定数 (  $0.014 \text{ days}^{-1}$  )

V: 血液量 ( 妊娠女性の体重の 9% )

A: 吸収された用量の割合 ( 0.95 )

f: 血中に分布する吸収割合 ( 0.05 )

bw: 体重 ( 妊娠女性の体重として 65kg )

d: 用量 (  $\mu\text{g/kg}$  体重/日 )

JECFA は、妊娠期間は感受性の強い時期であるため、この時期の変換に適する値を使用した。メチル水銀の排泄半減期は約 2 ヶ月であるにも係わらず、妊娠の第 2 期及び第 3 期に摂取した場合、妊娠終期の母体への負担は多大であるものと判断される。

この等式を使用し、JECFA は、メチル水銀の定常状態での一日摂取量 "1.5  $\mu\text{g/kg}$  体重/日" は、結果的に、これら 2つの試験母集団における子供に感知しうる有害影響をもたらさないと期待される母親の血中濃度であると判断した。

## 食事由来摂取量

1999年の第53回会議において、JECFAはメチル水銀に汚染された食品、特に魚類に関する安全性の再評価を行った。再評価では、多くの国の機関から得られた潜在的摂取量に関する情報の検討も行われた。大半の母集団にとって、魚は、食品中唯一重大なメチル水銀の供給源である。通常、濃度は0.4 mg/kg以下であるが、食物連鎖の最高位にある魚は、5 mg/kg以上のメチル水銀を含有する恐れがある。年齢の高い、大型の捕食魚種及びある種の海洋ほ乳類は最大レベルのメチル水銀を含有する。

本会議において、JECFAは、オーストラリア、フランス、日本、ニュージーランド、スロバキアからの摂取情報を含み、メチル水銀に関する国レベルの評価および暴露の生物指標の使用を更新した。更に、JECFAは、様々な魚種中の水銀及びメチル水銀濃度、魚を多食する国民(>100g/人/日)のメチル水銀の摂取量解析を含み、1997年から2003年に文献で公表された情報も評価した。JECFAは、魚類中の全体的なメチル水銀濃度は第53回会議で解析された濃度と類似していると述べ、よって第53回会議における暴露解析は今なお通用するものであると結論付けた。これらの算定値は、0.3–1.5 µg/kg 体重/週(5地域におけるGEMS/Foodによる食事に基づく)から0.1–2.0 µg/kg 体重/週(多数の国から報告された食事に基づく)の範囲にある。

## 評価

JECFAは、第53回会議の評価以降に得られた新たな情報を評価した。この情報には実験動物や人における試験結果、出生前のメチル水銀暴露がもたらす子供の神経発達への潜在的影響を調査した疫学試験が含まれた。神経発達は、最も感度の高い健康上の指標であり、子宮内暴露は最も敏感な暴露期であると見なされた。

用量 - 反応評価において言及された算定には、個々のパラメーターに関して平均的な値が使用され、上記等式の毛髪血液比及び排泄率定数の何れに関しても個体間変動は考慮されていない。人の潜在的分動については、調整または不確実性係数を適用することにより考慮された。JECFAは、当摂取量推定に適用すべき要因の選択に当たって、以下のことを検討した。

1. 神経発達は、感度の高い健康上の指標であり、子宮内暴露は、メチル水銀の神経発達毒性に関して重要な期間である。更に、2つの試験対象は多様な集団を代表している。よって、不確実性係数は、下部集団における感受性のバラツキを考慮する上では、適用の必要はない。

2. 毛髪血液比に関する入手データでは、試験間及び被験者間で変動が見られた。セイシェルおよびフェローの島民については、毛髪血液比に関する集団特有のデータは得られていない。公表試験における平均値は、ほぼ 140–370 の範囲内にある。JECFA では、個人の毛髪血液比の範囲に関するデータは殆ど得られていないが、限られた試験において個人に関して報告されている比率は、137–585 の範囲内であった。これらの個人における比率には分析誤差が含まれるであろう。全体平均値 250 に対する試験の最大平均値の割合は 1.5 (370/250) であったが、個人の最大値との割合は 2.3 (585/250) であった。JECFA は、個人比率の分布に関する入手データは、化学物質特有の調整係数の誘導には適切ではないと結論付け、試験法の違いや限られた個人データによって示唆される（見込みの）個人間変動を考慮するために、全体平均 250 に対し係数 2 を適用することを決定した。
3. 定常状態における母親の血中水銀濃度を 1 日摂取量算定値に変換する上で、個人間の薬理動態変動が考慮されるべきである。本評価に使用された被試験集団に特有の限られた薬理動態データが得られたので、JECFA は、用量再設定（母親の血中濃度を定常状態の食事由来摂取量に変換）に係る個人間変動の全てを考慮するため、併合不確実性係数 3.2 (100.5) (WHO, 1999) の使用を推奨した。

子供に感知しうる有害影響を呈さないと期待される暴露量を提示するため、メチル水銀の定常状態の摂取量 “1.5 µg メチル水銀/kg 体重/日” が、算定された。この算定値に全係数 6.4 (2×3.2) を適用し、PTWI “1.6 µg/kg 体重” を誘導した。この PTWI は、母集団中最も過敏な下部グループである発達途上の胎児を保護するために十分なものであると見なされる。

懸案中である母親の毛髪濃度からの定常状態での摂取量の誘導における様々の観点に係わる不確実性の低減に関しては、JECFA は、不確実係数は改善され恐らく低減することができる」と結論付けた。JECFA はまた、「魚は栄養的にバランスの取れた食事の重要な構成部分であって、魚のメチル水銀濃度の限度値の設定当たって公衆衛生上の決定をする場合は、このことが適切に考慮されるべきである」と再確認した。JECFA は、メチル水銀に関し PTWI よりむしろ PTMI の設定が妥当であるかどうかを検討したが、この結論に関しては、「食品中の化学物質のリスク評価原則・手法を更新するための FAO / WHO 合同プロジェクト」(Joint FAO/WHO Project to Update the Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals I Food)の結果が得られるまで延期された。